

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2004 年 3 月 25 日 (25.03.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/024216 A1

- (51) 国際特許分類⁷: A61M 1/18, B01D 69/02 (74) 代理人: 藤野 清也, 外(FUJINO, Seiya et al.); 〒105-0001 東京都港区虎ノ門2丁目7番7号虎ノ門中田ビル4階 Tokyo (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2003/011715
- (22) 国際出願日: 2003 年 9 月 12 日 (12.09.2003) (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2002-267266 2002 年 9 月 12 日 (12.09.2002) JP
特願2002-267267 2002 年 9 月 12 日 (12.09.2002) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 旭メディカル株式会社 (ASAHI MEDICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒101-8482 東京都千代田区神田美土代町9番地1 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 大石 輝彦 (OISHI, Teruhiko) [JP/JP]; 〒416-0945 静岡県富士市宮島579 Shizuoka (JP).
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書

(続葉有)

(54) Title: PLASMA PURIFICATION MEMBRANE AND PLASMA PURIFICATION SYSTEM

(54) 発明の名称: 血漿浄化膜及び血漿浄化システム

(57) Abstract: A plasma purification membrane and a plasma purification system for treating diseases. The above plasma purification membrane is a hollow fiber plasma purification membrane being made of a hydrophobic polymer and a hydrophilic polymer and having a sponge-like structure wherein the pore size is continuously decreased from the outer surface of the membrane toward the inner surface thereof, characterized in that the break strength of the membrane is 50 kgf/cm² or more and, in the case of the inner pressure filtration of bovine plasma, the total protein permeability is 50% or more while the immunoglobulin (IgM) permeability is 90% or less.

(57) 要約:

本発明は、疾病を治療するために用いる血漿浄化膜及び血漿浄化システムに関する。

本発明の血漿浄化膜は、疎水性ポリマーと親水性ポリマーからなり、膜の外表面から内表面に向かって孔径が連続的に小さくなるスポンジ構造で、膜の破断強度が 50 kgf/cm² 以上で、且つ牛血漿を内圧濾過した時の総タンパク質の透過率が 50% 以上、イムノグロブリン (IgM) の透過率が 90% 以下であることを特徴とする中空糸状血漿浄化膜である。



- 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受領の際には再公開される。

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明 細 書

血漿浄化膜及び血漿浄化システム

〔技術分野〕

本発明は、内圧濾過による血漿浄化のために用いる、目詰まりが少なく、且つ、高強度であるという優れた特性を有する血漿浄化膜、及びその製造方法に関する。本発明は、また、該血漿浄化膜を用いた血漿浄化システム及び疾患の治療方法にも関する。

〔背景技術〕

中空糸状膜は、精密濾過から限外濾過までの工業的用途に広く使われており、膜の素材としてポリエチレン、酢酸セルロース、ポリスルホン、ポリフッ化ビニリデン、ポリカーボネート、ポリアクリロニトリル等が用いられている。これらの素材からなる従来の中空糸状膜は、濾過性能の向上に注力して開発されたものであるため、中空糸状膜の破断強度や破断時の伸びが小さく、急激な温度変化や逆洗時の圧力変化により、しばしば中空糸状膜が破断することが指摘されている。

この点を解決するため種々の試みがなされてきたが、一般的には特開昭59-228016号公報に記載された発明に示唆されているように、製膜原液中のポリマー濃度を高くして、中空糸状膜全体のポリマー密度を上げる方法が考えられる。しかしながら、この方法では膜の強度が向上する反面、膜の孔径が小さくなるとともに膜の透水量が大幅に低下するため、強度と透水性能のバランスに優れた中空糸状膜は得られていない。

一方、膜の透水性能を向上させるためには、膜の孔径を大きくする方法が一般的に行なわれるが、孔径の増大は一般に膜の分画性能と膜強度の低下を招く。

以上のように、従来技術では、強度、透水性能及び分画性能のバランスがとれた高性能の中空糸状膜は得られていなかった。例えば、特開平4-

260424号公報には、高強度でかつ透水性能に優れた膜の製法が提案されているが、この製法によって作られた膜は孔径が大きく、透水性能と分画性能とのバランスがとれていない。

特開平2-102722号公報には、膜の外表面から内部に向かって孔径が連続的に小さくなり内部の最小孔径を経て再び連続的に孔径が大きくなり内表面に開孔する中空糸状精密濾過膜が開示されている。しかしながら、この構造の膜を用いて膜の中空部側（内表面側）から液体等を濾過した場合、急激な目詰まりを起こし長時間安定的に濾過を行なうことができない。

特開昭58-155865号公報には、中空糸膜の少なくとも一方の面に緻密層を有し、中空糸膜の内部に多孔層を有する中空糸膜が開示されている。ここでは、ビニルアルコール系重合体からなる中空糸膜が開示されているが、疎水性ポリマーと親水性ポリマーからなる膜素材については示されていない。疎水性ポリマーに親水性ポリマーが含まれると疎水性ポリマーにおける分子鎖同士の絡み合いが悪くなり、高強度が発現しにくい傾向にある。また、開示されたビニルアルコール系重合体からなる中空糸膜は、膜外表面に緻密層を有する構造であるため、膜の中空部側（内表面側）から液体等を濾過した場合、外表面近傍で目詰まりを起こすために長時間安定的に濾過を行なうことができない。

さらに、本出願人は、既に、疎水性ポリマーと親水性ポリマーからなり、膜の外表面から内表面に向かって孔径が連続的に小さくなるスポンジ構造を有する中空糸膜を提供したが、それらの膜は、実質的にアルブミンを透過させない血液透析や限外濾過レベルの膜であって、血漿を浄化する目的に用いるには不適であった（特開平11-309355号公報、特許第3281364号公報、及び特許第3281363号公報）。

以上のごとく、従来、血漿浄化用の中空糸膜において、所望の強度と透水性能および分画性能とをバランスよく有しており、且つ中空部側（内表面側）から液体を濾過しても目詰まりがないという特性を有しているものは提供されていなかった。

[図面の簡単な説明]

図 1 は、本発明の中空糸状膜の長さ方向に対して垂直な断面の電子顕微鏡写真である（倍率 1, 500 倍）。

図 2 は、本発明の膜内表面の電子顕微鏡写真である（倍率 10, 000 倍）。

図 3 は、本発明の膜外表面の電子顕微鏡写真である（倍率 10, 000 倍）。

図 4 は、本発明の血漿浄化システムの一例を示す正面図である。

[発明の開示]

本発明の課題は、内圧濾過における血漿浄化において、目詰まりが少なく、高強度で、且つ透水性能及び分画性能にも優れた血漿浄化膜を提供することにある。さらに本発明は、そのような血漿浄化膜を用いた血漿浄化システム、及び疾患の治療方法を提供することも課題とする。

前述の如く、膜の中空部側から液体等を濾過（以下「内圧濾過」ともいう）した場合、目詰まりが少ない、優れたタンパク分離性を有する血漿浄化膜はこれまでなかった。何故ならば、膜の外表面から内表面に向かって孔径が連続的に小さくなる傾斜構造の膜の膜内表面に、膜強度を高く維持したまま、血漿タンパク質を問題なく通過させるような大孔径（精密濾過膜領域の孔径）を開口させることは、従来不可能であったからである。

そこで本発明者は、基本的に、1) 目詰まりを防止するために、膜の外表面から内表面に向かって孔径が連続的に小さくなる傾斜構造にすることと、2) 特に濾過する液体が接する膜内表面の親水性を高めた膜にしてタンパク質等が疎水吸着を起こさないようにしながら、上記の課題を解決するために鋭意研究を進めた結果、特定の製造方法により上記の所望の膜を得ることができることを見出し、本発明に至ったものである。

本発明の上記及びその他の諸目的、諸特徴ならびに諸利益は、以下の詳細な説明及び請求の範囲から明らかになる。

本発明によれば、内圧濾過における血漿浄化において、目詰まりが少なく、高強度で、且つ透水性能および分画性能にも優れた血漿浄化膜が提供される。

次に、本発明の理解を容易にするために、まず本発明の基本的特徴及び好ましい諸態様を列挙する。

(1) 疎水性ポリマーと親水性ポリマーからなる中空糸膜において、膜の外表面から内表面に向かって孔径が連続的に小さくなるスポンジ構造からなり、膜の破断強度が 50 kgf/cm^2 以上で、且つ牛血漿を内圧濾過した時の総タンパク質の透過率が 50% 以上、イムノグロブリン (IgM) の透過率が 90% 以下であることを特徴とする中空糸状血漿浄化膜。

(2) 膜の外表面に平均孔径が $1 \mu\text{m}$ 以上の円形状あるいは楕円形状の孔を有することを特徴とする上記 (1) に記載の中空糸状血漿浄化膜。

(3) 膜の外表面の開孔率が 10% 以上であることを特徴とする上記 (1) 又は (2) に記載の中空糸状血漿浄化膜。

(4) 膜の内径に対する膜厚の比率が $0.15 \sim 0.4$ であることを特徴とする上記 (1) ～ (3) のいずれかに記載の中空糸状血漿浄化膜。

(5) 膜の外径が $400 \mu\text{m}$ 以下であることを特徴とする上記 (1) ～ (4) のいずれかに記載の中空糸状血漿浄化膜。

(6) 芳香族ポリスルホンとポリビニルピロリドンからなり、膜内表面におけるポリビニルピロリドンの濃度が $20 \sim 45$ 重量%であることを特徴とする上記 (1) ～ (5) のいずれかに記載の中空糸状血漿浄化膜。

(7) ポリビニルピロリドンの重量平均分子量が $900,000$ 以上である上記 (6) に記載の中空糸状血漿浄化膜。

(8) 水に不溶であるポリビニルピロリドンを含むことを特徴とする上記 (1) ～ (7) のいずれかに記載の中空糸状血漿浄化膜。

(9) 加齢性黄斑変性症患者の治療用に用いる上記 (1) ～ (8) のいずれかに記載の中空糸状血漿浄化膜。

(10) 高脂血症患者の治療用に用いる上記 (1) ～ (8) のいずれかに記載の中空糸状血漿浄化膜。

(11) 製膜原液と内部液を2重環状ノズルから吐出させた後、エアギャップを通過させて凝固浴で凝固させる中空糸状膜の製造方法によって、膜の外表面から内表面に向かって孔径が連続的に小さくなるスポンジ構造からなり、膜の破断強度が 50 kgf/cm^2 以上で、且つ牛血漿を内圧濾過した時の総タンパク質の透過率が50%以上、イムノグロブリン(IgM)の透過率が90%以下であることを特徴とする、疎水性ポリマーと親水性ポリマーからなる中空糸状血漿浄化膜を製造する方法であって、

- a) 製膜原液が、疎水性ポリマー、該ポリマーの溶剤、及び親水性ポリマーからなり、疎水性ポリマーに対する親水性ポリマーの比率が27～60重量%、
- b) 内部液が水と少なくとも1種類以上の溶剤からなり、水の含有量が40～55重量%、
- c) ノズル部での製膜原液の温度が 50°C 以上、
- d) 凝固浴温度が $90\sim 100^\circ\text{C}$ 、且つ
- e) 紡速に対するエアギャップの比率が $0.01\sim 0.1\text{ m/(m/分)}$ であることを特徴とする中空糸状血漿浄化膜の製造方法。

(12) さらに放射線照射することを特徴とする上記(11)に記載の中空糸状血漿浄化膜の製造方法。

(13) 疎水性ポリマーがポリスルホン系ポリマーであることを特徴とする上記(11)又は(12)に記載の中空糸状血漿浄化膜の製造方法。

(14) 疎水性ポリマーの溶剤がN-メチル-2-ピロリドンであることを特徴とする上記(11)～(13)のいずれかに記載の中空糸状血漿浄化膜の製造方法。

(15) 紡速が 60 m/分 以上であることを特徴とする上記(11)～(14)のいずれかに記載の中空糸状血漿浄化膜の製造方法。

(16) 血液を血球成分と血漿成分とに分離する分離膜を収容した血漿分離器と、該分離された血漿成分から病因物質と病因物質が除去又は低減された血漿成分とに分離する分離膜を収容した血漿成分分離器と、該病因

物質が除去又は低減された血漿成分と補給液とを混合する第１の混合手段と、該第１の混合手段を経た血漿成分と前記血漿分離器で分離された血球成分とをさらに混合する第２の混合手段とからなる血漿浄化システムにおいて、血漿成分分離器に収容されている膜が上記（１）～（１０）のいずれかに記載の膜であることを特徴とする血漿浄化システム。

（１７）血球成分と血漿成分とを混合する第２の混合手段の上流に血漿を加温する手段を有することを特徴とする上記（１６）に記載の血漿浄化システム。

（１８）血漿分離器の下流で血漿成分分離器の上流に血漿を加熱又は冷却する手段を有することを特徴とする上記（１６）又は（１７）に記載の血漿浄化システム。

（１９）血漿成分分離器から排出される病因物質を含む排液の量と補給液量とが同量であることを特徴とする上記（１６）～（１８）のいずれかに記載の血漿浄化システム。

（２０）血漿分離器から血漿成分分離器に供給される血漿供給量と第２の混合手段に返却される血漿返却量が同量になるように制御することを特徴とする上記（１６）～（１９）のいずれかに記載の血漿浄化システム。

（２１）さらに第２の混合手段の下流で血液導出口の上流に血液中の泡を検出する手段を有することを特徴とする上記（１６）～（２０）のいずれかに記載の血漿浄化システム。

（２２）上記（１６）～（２１）のいずれかに記載の血漿浄化システムを用いる血漿浄化方法。

（２３）上記（１６）～（２１）のいずれかに記載の血漿浄化システムを用いて生体の血液を処理することを特徴とする疾患の治療方法。

（２４）上記（１６）～（２１）のいずれかに記載の血漿浄化システムを用いて加齢性黄斑変性症患者を治療する方法。

（２５）上記（１６）～（２１）のいずれかに記載の血漿浄化システムを用いて高脂血症患者を治療する方法。

以下に、本発明の中空糸状血液浄化膜（以下単に「膜」又は「中空糸状膜」ともいう）の構成について説明する。

本発明において、血漿浄化とは、血漿中の成分を分離することをいう。例えば、血漿中の有用タンパク質であるアルブミンやγグロブリンは透過させ、不要タンパク質や脂質を除去することをいうが、疾病によって、除去すべき成分、分画分子量などは異なってくるので、本発明の血漿浄化には、血漿中の成分分離を行なうことを広く包含する。

本発明の中空糸状膜は、膜の一方の表面から他方の表面まで、例えば内表面から外表面まで、一体的に連続した構造からなっている。膜の一方の表面から他方の表面までの間、すなわち膜内部は、網目の大きさ（孔）が $10\text{ }\mu\text{m}$ 以下の網目構造からなっており、かつ、大きさが $10\text{ }\mu\text{m}$ を超えるポリマーの欠損部位（巨大空孔又はボイド）を含まない。この構造を、本発明ではスポンジ構造という。

膜内部の網目構造の孔は、膜の長さ方向に対して垂直な断面において、膜の外表面から内表面（又は内表面部位）に向かってその孔径が連続的に小さくなる傾斜構造を有する。すなわち、中空糸状膜の長さ方向にのびる中心軸を同心とするいくつかの円筒状の面を考える場合、それぞれの面の孔の平均孔径は、膜の外表面から内表面（又は内表面部位）に近づくにつれて連続的に小さくなっている。血漿を内圧濾過させる場合、シャープな分画性能（優れたタンパク分離性）を発現させるためには本構造にすることが不可欠である。

本発明の膜の代表的な例について、図面を用いてさらに詳細に説明する。

図1は、中空糸状膜の長さ方向に対して垂直な断面（一部）の電子顕微鏡写真である。さらに図2は、膜内表面の様子を示す電子顕微鏡写真であり、図3は、膜の外表面の様子を示す電子顕微鏡写真である。

この膜は、図1に示されるように、膜の内表面に近づくに従って、平均孔径が次第に連続的に小さくなるという傾斜構造、すなわち孔径についての異方性を有する網目構造からなっている。膜内表面は緻密な構造となっているが、本発明の膜は従来知られているような明確なスキン層は持って

いない。図 2 には、緻密な内表面の様子が示されている。これに対し、図 3 からわかるように、外表面上には、円形状あるいは楕円形状の孔が観察される。

膜の内表面に開孔する孔は、円形状、楕円形状、網目状又はスリット状であることが好ましく、外表面の孔の形状は、円形状又は楕円形状であることが好ましい。

膜の外表面に開孔する孔の平均孔径は $1\ \mu\text{m}$ 以上、好ましくは $2\ \mu\text{m}$ 以上 $30\ \mu\text{m}$ 以下である。 $1\ \mu\text{m}$ より小さい孔であると膜同士の固着による成形不良を起こすことから好ましくない。

さらに、膜同士の固着を抑えるには、外表面の孔の開孔率も重要である。本発明でいう開孔率は、乾燥膜の外表面の電子顕微鏡写真を画像解析して数値化することにより求められる。本発明でいう開孔率とは、取り込んだ画像の面積に対する開孔部孔面積の総和の百分率と定義され、下記の式 (1) で与えられる。なお、10 ピクセル以下はノイズとみなして計数から除外した。

$$\text{開孔率 (\%)} = (\text{開孔部の孔面積の総和} / \text{取り込んだ画像の面積}) \times 100 \quad (1)$$

開孔率は、膜同士の固着への寄与に大きく関与し、開孔率が小さいと隣接する膜同士の接触面積が増えて固着が起こり、ひどい場合は、束全体が棒状に固着することさえある。このため、開孔率は 10 % 以上を確保する必要がある。しかし、開孔率を不必要に大きくすると、今度は膜の長軸方向へのしなり、すなわち、腰の強さが損なわれる結果、成型時に接着部での膜流れによる成型不良が多発する。従って、腰の強さを損なわないために開孔率は 60 % を上限とすることが好ましい。

膜の表面に開孔した孔の形状や大きさ等は、電子顕微鏡を用いて観察、測定することができる。

また、内表面及び外表面に開孔した孔の平均孔径 D とは、下記の式 (2) で示される値である。

$$\underline{D} = [\{(D_1^2)^2 + \dots + (D_n^2)^2\} / \{D_1^2 + \dots + D_n^2\}]^{1/2} \quad (2)$$

ここで \bar{D} は平均孔径、 D_i は i 個目の孔の実測径、 D_n は n 個目の孔の実測径である。ただし、 D_i 、 D_n の実測径は、孔が円形に近い場合は、その直径で表し、孔が円形でない場合には、その孔と同一面積の円の直径で表す。

本発明の膜は、牛血漿を内圧濾過した時の総タンパク質の透過率が50%以上、好ましくは80%以上の膜である。総タンパク質の透過率が50%未満であると、人体に極めて有効なアルブミン (A l b)、 γ -グロブリン (I g G) (分子量約16万) を大きく損失してしまい、体力が低下した患者の治療に対して使用し難い。

さらに、本発明の膜は牛血漿を内圧濾過した時のイムノグロブリン (I g M) (分子量約95万) の透過率が90%以下の性能を有する。アルブミン、 γ -グロブリンが人体にとって極めて有効なタンパク質であるのに対し、イムノグロブリン等の高分子量のタンパク質又は脂質等は疾病によっては除去することが必要である。透過率が90%を超えると高脂血症等の疾病に対して有効でない傾向にある。

また、本発明の膜は、膜の外表面から内表面に向かって孔径が連続的に小さくなる傾斜構造で、且つ膜内表面に血漿タンパク質を問題なく通過させるような大孔径を有するにも関らず、膜の破断強度は、 $50 \text{ kg f} / \text{cm}^2$ 以上、さらには $60 \text{ kg f} / \text{cm}^2$ 以上である。膜の破断強度が $50 \text{ kg f} / \text{cm}^2$ 未満では、リーク等が多発し、実用的でない。本発明でいう破断強度とは、中空糸状膜1本当たりの破断時の荷重 (kg f) を引っ張る前の膜の断面積 (cm^2) で割ることにより求められる。

本発明の中空糸状膜は、疎水性ポリマーと親水性ポリマーから構成される。

疎水性ポリマーとしては、たとえばポリスルホン系ポリマー、ポリエチレン系ポリマー、ポリプロピレン系ポリマー、及びポリフッ化ビニリデン系ポリマー等が挙げられる。湿式製膜により膜を形成する観点から、ポリスルホン系ポリマー及びポリフッ化ビニリデン系ポリマーが好ましい。中でも芳香族ポリスルホンは、その熱安定性、耐酸、耐アルカリ性に加え、

製膜原液に親水性ポリマーを添加して製膜することにより、血液適合性が向上することから最も好ましく用いられる。芳香族ポリスルホンとしては、ビスフェノールA型ポリスルホンが特に好ましく用いられる。

親水性ポリマーとしては、水中で膨潤するが、水に溶解しないものであれば特に限定されないが、スルホン酸基、カルボキシル基、カルボニル基、アミノ基、アミド基、シアノ基、水酸基、メトキシ基、リン酸基、繰り返し単位数1～40程度のポリオキシエチレン基、イミノ基、イミド基、イミノエーテル基、ピリジン基、ピロリドン基、イミダゾール基、4級アンモニウム基等の置換基を、単独または複数種の組み合わせで有するポリマーを例示することができる。

湿式製膜により膜を形成するためには、親水性ポリマーは、溶剤と相溶性があり、疎水性ポリマーを溶解しないポリマーが用いられる。中空糸状膜を構成する疎水性ポリマーが芳香族ポリスルホンである場合、親水性ポリマーとしてはポリビニルピロリドンが最も好ましい。

以上から、本発明の膜は、芳香族ポリスルホンとポリビニルピロリドンからなることが最も好ましい。さらに本発明の血漿浄化膜は、内圧濾過によって用いられることから、血漿が接触する膜内表面におけるポリビニルピロリドンの濃度が20～45重量%であることが好ましい。血漿タンパク質は疎水的吸着を起こしやすい。従って、内圧濾過において目詰まりを抑えるのに重要な因子は、血漿が接する膜内表面の親水性であり、ポリビニルピロリドン（以下単に「PVP」ともいう）を含有するポリスルホン系膜では、膜内表面のPVP濃度が重要である。膜内表面のPVP濃度が低すぎると膜内表面が疎水性を示し、血漿タンパク質が吸着しやすい。逆に膜内表面のPVP濃度が高すぎると、PVPの血漿への溶出量が増加し好ましくない結果を与える。従って、血漿を内圧濾過する場合のPVPの濃度は、20～45重量%の範囲であり、好ましくは25～40重量%である。

本発明で用いられるポリスルホン系ポリマーとしては、下記の式(3)、または式(4)で示される繰り返し単位を有するものが挙げられる。なお、

式中のA_rはパラ位での2置換のフェニル基を示し、重合度や分子量については特に限定しない。



ポリビニルピロリドン高分子量のものほど膜への親水化効果が高いため、高分子量のものほど少量で十分な効果が発揮できることから、本発明においては重量平均分子量900,000以上のポリビニルピロリドンが使用される。900,000より小さい重量平均分子量を有するポリビニルピロリドンを用いて膜への親水化効果を付与するためには、大量のポリビニルピロリドンを膜中に残存させる必要があるが、このために膜からの溶出物が増加することになる。また、逆に溶出物を下げるために900,000より小さい重量平均分子量のポリビニルピロリドンの膜中での残存量を少なくすると親水化効果が不十分となってしまう。また、重量平均分子量900,000以上のポリビニルピロリドンを用いないと膜厚部での親水性が不十分であることから、膜内表面部位を通過した血漿タンパク質が膜厚部で吸着されてしまい、結果として良好な分離特性を発揮できない。

膜内表面のPVP濃度は、エックス線光量子スペクトル(X-ray Photoelectron Spectroscopy、以下XPS)によって決定される。すなわち、膜内表面のXPSの測定は、試料を両面テープ上に並べた後、カッターで繊維軸方向に切開し、膜の内側が表になるように押し広げた後、通常の方法で測定する。すなわち、C1s、O1s、N1s、S2pスペクトルの面積強度から、装置付属の相対感度係数を用いて窒素の表面濃度(窒素原子濃度)とイオウの表面濃度(イオウ原子濃度)から求めた濃度をいうものであり、ポリスルホン系ポリマーが(3)式の構造であるときには(5)式により計算で求めることができる。

$$PVP \text{ 濃度 (重量\%)} = C_1 M_1 \times 100 / (C_1 M_1 + C_2 M_2) \quad (5)$$

ここで、C₁：窒素原子濃度(%)

C₂：イオウ原子濃度(%)

M_1 : PVP の繰り返しユニットの分子量 (1 1 1)

M_2 : ポリスルホン系ポリマーの繰り返しユニットの分子量
(4 4 2)

さらに、本発明の膜は、水に不溶である PVP を有する。膜中の PVP 全てが水に可溶であると膜からの溶出量が多いため好ましくなく、PVP 全てが水に不溶であると血漿濾過時において膜内表面（又は内表面部位）の膨潤性が悪いために優れたタンパク分離性能を発現しない。故に、本発明の膜は、水に不溶である PVP を適度に含むことから優れた膜性能を有する。

以下、本発明の中空糸状膜の製造方法について述べる。

本発明の中空糸状膜は、製膜原液と内部液を 2 重環状ノズルから吐出させた後、エアギャップを通過させてから凝固浴で凝固させる中空糸状膜の製造方法において、

a) 製膜原液が、疎水性ポリマー、該ポリマーの溶剤、及び親水性ポリマーからなり、疎水性ポリマーに対する親水性ポリマーの比率が 27 ~ 60 重量%、

b) 内部液が水と少なくとも 1 種類以上の溶剤からなり、水の含有量が 40 ~ 55 重量%、

c) ノズル部での製膜原液の温度が 50℃ 以上、

d) 凝固浴温度が 90 ~ 100℃、

且つ

e) 紡速に対するエアギャップの比率が 0.01 ~ 0.1 m / (m / 分) である方法により製造することが可能である。

本発明の中空糸状膜は、疎水性ポリマー、該ポリマーの溶剤、及び親水性ポリマーから本質的になる製膜原液を、該ポリマーに対する良溶剤の特定濃度の水溶液からなる内部液とともに 2 重環状ノズルから吐出させ、エアギャップを通過させた後、凝固浴で凝固させることにより製造される。

ポリマーの溶剤としては、N-メチル-2-ピロリドン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド等の溶剤を挙げられる

が、疎水性ポリマーがポリスルホン系ポリマーの場合、N-メチル-2-ピロリドン（以下単に「NMP」ともいう）が好ましい。NMPは、ポリスルホン系ポリマーに対して最も溶解力の高い溶剤である。例えば、他の良溶剤であるN,N-ジメチルアセトアミドと比較して室温で約1.5倍の溶解力を有する。膜の外表面から内表面に向かって孔径が連続的に小さくなる傾斜構造において膜内表面に血漿タンパク質を通過させる大孔径を開孔させるには、内部液中の非溶剤により液液相分離が誘発されてから相分離（凝固）が終了するまでの時間、即ち粒子成長時間を長くする必要がある。ポリスルホン系ポリマーにおいては、非常に高い溶解力を有するNMPを用いることによって、この粒子成長時間をどの溶剤を用いるよりも長くすることが可能である。さらに、NMPはポリスルホン系ポリマーにおいて最良溶剤であることから、製膜原液中のポリスルホン系ポリマーの分子鎖同士の絡み合いが良く、結果的に高強度の膜を得ることが可能である。以上の理由から、疎水性ポリマーがポリスルホン系ポリマーの場合、NMP以外の溶剤を用いたのでは本発明の膜は得られにくい。

製膜原液は、本質的に疎水性ポリマー、ポリビニルピロリドン等の特定の親水性ポリマー、N-メチル-2-ピロリドン等の特定の溶剤からなる。製膜原液にその他の添加剤、例えば従来添加剤として知られている水や金属塩等を加えると、本発明の膜は得られにくい。

本発明で用いられる製膜原液の疎水性ポリマー濃度は、該原液からの製膜が可能で、かつ得られた膜が膜としての性能を有するような濃度であれば特に制限されず、10～35重量%、好ましくは10～30重量%である。高い透水性能又は大きな分画分子量を達成するためには、ポリマー濃度は低い方がよく、10～25重量%が好ましい。

さらに重要なことは製膜原液中の親水性ポリマーの量であり、疎水性ポリマーに対する親水性ポリマーの混和比率が27～60重量%、好ましくは30～60重量%である。疎水性ポリマーに対する親水性ポリマーの混和比率が27重量%未満では牛血漿を内圧濾過した時のタンパク質の透過率が低下する傾向にあり、60重量%を超えると製膜原液の粘性が高く

なり製膜時の可紡性が悪くなる傾向にあるため好ましくない。

さらに製膜原液の温度が重要であり、ノズルの吐出時の製膜原液の温度は50℃以上、好ましくは60～100℃である。50℃未満であると製膜時の可紡性が悪い傾向にある。

内部液は、中空糸状膜の中空部を形成させるために用いるものであり、水と少なくとも1種類以上の疎水性ポリマーに対する良溶剤からなる。水の含有量は、40～55重量%であることが好ましい。水の含有量が40重量%未満では製膜時の可紡性が悪く、55重量%を超えると牛血漿を内圧濾過した時のタンパク質の透過率が低下する傾向にある。

エアギャップとは、ノズルと凝固浴との間の隙間を意味する。本発明の膜を得るには紡速(m/分)に対するエアギャップ(m)の比率が極めて重要である。何故ならば本発明の膜構造は、内部液中の非溶剤が製膜原液と接触することによって該製膜原液の内表面部位から外表面部位側へと経時的に相分離が誘発され、さらに該製膜原液が凝固浴に入るまでに膜内表面部位から外表面部位までの相分離が完了しなければ、得られないからである。

紡速に対するエアギャップの比率は、0.01～0.1 m/(m/分)であることが好ましく、さらに好ましくは0.01～0.05 m/(m/分)である。紡速に対するエアギャップの比率が0.01 m/(m/分)未満では、本発明の構造と性能を有する膜を得ることが難しく、0.1 m/(m/分)を超える比率では、膜へのテンションが高いことからエアギャップ部で膜切れを多発し、製造しにくい傾向にあり好ましくない。

ここで、紡速とはノズルから内部液とともに吐出した製膜原液がエアギャップを通過して凝固浴にて凝固した膜が巻き取られる中空糸状膜の一連の製造工程において、該工程中に延伸操作が無い時の巻き取り速度を意味する。また、エアギャップを円筒状の筒などで囲み、一定の温度と湿度を有する気体を一定の流量でこのエアギャップに流すと、より安定した状態で中空糸状膜を製造することができる。

凝固浴としては、例えば、水；メタノール、エタノール等のアルコール

類；エーテル類；*n*（ノルマル）－ヘキサン、*n*－ヘプタン等の脂肪族炭化水素類などポリマーを溶解しない液体が用いられるが、水が好ましい。また、凝固浴にポリマーを溶解する溶剤を若干添加することにより凝固速度等をコントロールすることも可能である。

凝固浴の温度は、90～100℃が好ましい。凝固浴の温度が90℃未満では牛血漿を内圧濾過した時のタンパク質の透過率が低下する傾向にあり、100℃以上では製膜時に膜切れを多発し好ましくない。

さらに、本発明の膜を得るためには凝固後の膜の内径に対する膜厚の比率が0.15～0.4、好ましくは0.2～0.3である。膜の内径に対する膜厚の比率が0.15未満では膜の絶対強度が弱くなる傾向にある。また、該比率が0.4を超えると本発明の様な膜の外表面から内表面（又は内表面部位）に向かって孔径が小さくなる傾斜構造の膜は得られにくい傾向にある。何故ならば、内部液中の非溶剂量に対する製膜原液中の溶剤量の割合が多いために、内部液中の非溶剂量のみでは凝固浴に入るまでに製膜原液の膜内表面部位から外表面部位までの相分離を完了できないためである。

また、膜の外径は400μm以下、好ましくは300μm以下である。膜の外径が大きくなるとモジュール内の膜面積（充填量）を低下せざるを得ないため、結果として単位時間当たりの処理能力が劣り、好ましくない。逆に膜の外径を大きくしてモジュール内の膜面積（充填量）を同一にするためにはモジュール容器を大きくせざるを得ず、結果としてコストアップとなり好ましくない。本発明の膜は、医療用途で使用されることから、患者の医療費負担を軽減するため高価な大型モジュールにすることは避ける必要がある。以上の処理能力とコストの関係から膜の外径は400μm以下であることが好ましい。

さらに、本発明の膜は乾燥させることも可能である。乾燥に際しては、グリセリン等の保湿剤を含浸させてもさせなくても良い。

さらに、膜に電子線及びγ線等の放射線を照射することにより、膜中のPVPの一部を水に不溶化できることから、膜からの溶出量を低減するこ

とが可能である。放射線の照射は、モジュール化前又はモジュール化後のどちらでも良い。

本発明でいう水に不溶であるPVPとは、膜中のPVP量から水に可溶であるPVP量を差し引いたものである。膜中の全PVP量は、窒素及びイオウの元素分析により容易に算出することができる。

また、水に可溶であるPVP量は、以下の方法により求めることができる。

例えば、疎水性ポリマーがポリスルホン系ポリマーの場合、膜をN-メチル-2-ピロリドンで完全に溶解した後、得られたポリマー溶液に水を添加して疎水性ポリマーを完全に沈殿させる。さらに該ポリマー溶液を静置した後、上澄み液中のPVP量を液体クロマトグラフィーで定量することにより水に可溶であるPVPを定量することができる。

次に本発明の血漿浄化システムについて、その一例を図面を参照して説明する。図4において、血液導入口(1)から血液回路(2)に供給された血液は、血液ポンプ(3)により血漿分離器(4)に圧送される。尚、血液をシステムに導入する前に、システム全体に生理食塩水等の補給液を導入するなどしてあらかじめ十分にコンディショニングを行なう。このコンディショニングによりシステムの泡抜き等ができる。

血漿分離器とは、血液を血球成分と血漿成分とに分離する機能を有するものである。市販のプラズマフロー(旭メディカル(株)社製)、プラズマキューアー((株)クラレ社製)、サルフラックス((株)鐘淵科学社製)、プロピレックス((株)宇部興産社製)等の濾過膜型の分離器又は遠心型分離器を挙げることができるが、本発明ではこれらに限定されない。

血漿分離器で分離された血漿は、血漿供給ポンプ(6)により血漿回路(5)を通過して、血漿成分分離器(7)に導入される。

血漿は、血漿成分分離器(7)にて、病因物質を含む排液と病因物質が除去又は低減された血漿成分とに分離される。排液は、排液導出管(8)にて排液ポンプ(9)を経て排液導出口(10)より廃棄される。

病因物質が除去又は低減された血漿成分は、血漿成分と補給液とを混合する第１の混合手段（１４）に供給される。補給液は補給液導入口（１３）から導入され、補給液ポンプ（１２）によって補給液導入口（１１）を通して第１の混合手段（１４）に供給される。血漿成分と補給液とを混合する第１の混合手段（１４）としては、チューブコネクター等が用いられる。また、システムへの補給液の導入と排液のシステム系外への廃棄は、連続的でなく断続的でもよい。補給液としては、新鮮凍結血漿（Fresh Frozen Plasma）、アルブミン製剤及び生理食塩水等が用いられる。

第１の混合手段（１４）に供給された血漿成分は、補給液と混合された後、さらに血漿回収ポンプ（１７）にて血漿分離器（４）で分離された血球成分と混合するために第２の混合手段（１５）に供給される。血球成分と血漿成分とを混合するための第２の混合手段としては、ビーナスチャンバー（Venous Chamber）等を例示できる。第２の混合手段にて、病因物質が除去又は低減された血漿と血球成分とを混合して、元の血液の状態にした血液は、血液導出口（１６）から回収される。

以上の工程を繰り返すことにより、血液から病因物質を除去して疾病を改善することが可能である。さらに、血液導入口（１）と血液導出口（１６）を生体に直接つなげることも可能であり、連続して長時間の治療が可能である。

第２の混合手段（１５）の上流には、血漿を加温する手段（１８）にて、血漿成分を加温することが好ましい。温度が低すぎると血球成分と均一に混合できなかつたり、血液導出口（１６）から直接生体に返血できない場合があるため好ましくない。血漿を加温する手段（１８）としては、ヒーター及び／又は温水等で直接的あるいは間接的に加温する手段を例示できる。

さらに、血漿成分分離器（７）にて分離される病因物質には、温度により除去効率が大幅に変化するものがあることから血漿成分分離器に導入される血漿を、血漿成分を加温又は冷却する手段（１９）にて、目的の温度に保持することも可能である。回路の配置上の問題から、血漿成分分離

器の上流に血漿成分を加温又は冷却する手段を配置できない場合は、血漿成分分離器自体を加温又は冷却することも可能である。加温又は冷却する手段としては、冷却時には冷却水及び冷却機等を、加温時には温水及びヒーター等を、直接的あるいは間接的に接触させる手段を例示できる。温度としては、0～42℃の範囲が好ましい。

また、血液導出口（16）から直接生体に返血する場合には、返血中に気泡が入らないように血液中の気泡を検出する手段（20）により常時監視する必要がある。血液中の気泡を検出する手段としては、気泡検出器（Bubble Detector）を例示することができる。

システムに導入される血液濃度（血球濃度）と、病因物質を除去してシステムから返血される血液濃度（血球濃度）とを同一にするためには、血漿成分分離器からの排液量と補給液量とが同量であることが好ましい。排液量と補給液量とを同量にするには排液ポンプ（9）と補給液ポンプ（12）を制御すれば良い。しかしながら、システム全体の圧力分布が経時的に変化することにより排液量と補給液量のバランスが変化することもあるので、システム全体のポンプ等をコンピュータ制御することがより好ましい。また、システムに導入される血液濃度（血球濃度）と、システムから返血される血液濃度（血球濃度）とを同一にするために、血漿分離器から血漿成分分離器に供給される血漿供給量と第2の混合手段に返却される血漿返却量が同量になるように各ポンプや各混合手段等を制御することもできる。

血液回路、血漿回路、各種導入管及び導出管としては、塩ビチューブ等の血液用のチューブが用いられ、バルブ又はクランプ等が付随して用いられても良い。

本発明における病因物質とは、疾患により異なるものであることから以下に限定されない。疾患が加齢性黄斑変性症（Age-related Macular Degeneration）の場合、フィブリノーゲン（Fbg）およびイムノグロブリン（IgM）等の病因物質を血液（血漿）から除去又は低減する必要がある。同様に、疾患が多発性骨髄腫の場合、病因物質としてMタンパク質、

疾患が原発性マクログロブリン血病の場合、病因物質としてγグロブリン (I g G)、疾患が重症筋無力症の場合、病因物質として抗アセチルセプター抗体、疾患が悪性関節リウマチの場合、病因物質としてリウマチ因子及び免疫複合体、疾患が高脂血症の場合、病因物質としてLDLコレステロール、疾患が重度血液型不適合妊娠の場合、病因物質としてRh血液型不適合感作抗体、疾患がギャンパレー症候群の場合、病因物質として脱髄因子及び抗体、疾患が天疱瘡の場合、病因物質として抗表皮細胞膜抗体及びI g G、疾患が類天疱瘡の場合、病因物質として抗基底膜抗体部及びI g G、疾患が閉塞性動脈硬化症の場合、病因物質としてLDLコレステロール、疾患が巣状糸球体硬化症の場合、病因物質としてLDLコレステロール、I g G及びC₃、疾患が同種腎移植の場合、病因物質として抗ABO抗体及びリンパ球抗体、等を例示することができる。

さらに、本発明は、ウイルス性疾患に対しても適応可能であり、この場合病因物質はウイルスとなる。B型肝炎、HIV、ウイルス性白血病等の疾患を例示できるが、本発明はこれらのウイルス性疾患に限定されない。

[発明を実施するための最良の形態]

以下に実施例により本発明を説明するが、本発明はこれらになんら限定されるものではない。

各測定方法は、下記のとおりである。

なお、測定サンプルとして使用した中空糸状膜は、すべて乾燥状態のものをを用いた。

(透水量の測定)

両端を接着剤で固定した有効長180mmの糸束（内表面積換算で $110 \pm 10 \text{ cm}^2$ になるように膜本数を揃えたミニモジュール）の内表面から外表面に純水（25℃）を透過させ、その量をmL（ミリリットル）／（ $\text{m}^2 \cdot \text{hr} \cdot \text{mmHg}$ ）で表した。

ただし、有効膜面積は内表面換算した。

(破断強度の測定)

膜強度は、(株)島津製作所製のオートグラフAGS-5Dを使用し、サンプル長さ20mm、引っ張りスピード300mm/分で測定した。

(牛血漿評価)

両端を接着剤で固定した有効長180mmの糸束(ミニモジュール)の一方の中空部(内表面側)に牛血漿(37℃)を0.5mL/分にて供給し、さらに他方の中空部から0.1mL/分で液を抜き出す条件でワンパスにてクロスフロー濾過を180分間濾過した。糸束の膜面積は、0.5mL/分の牛血漿供給量に対して線速が1cm/分になるように膜本数を調整した。180分間濾過した全濾液を均一に攪拌した溶液と濾過前血漿中の各タンパク質の濃度を求めることにより膜性能を評価した。また、透過率は下記の(6)で表される値である。

$$\text{透過率}(\%) = (\text{濾液中の濃度}) / (\text{元液中の濃度}) \times 100 \quad (6)$$

(総タンパク質量の測定)

血漿(元液)又は膜からの濾液中の総タンパク質量(濃度)は、0.1mLの液(血漿(元液)又は膜からの濾液)に対して総タンパク発色試薬(和光純薬(株)製)5mLを混合して30分間放置後、540nmの波長にて分光光度計により測定した。

(イムノグロブリン(IgM)濃度の測定)

血漿(元液)又は膜からの濾液中のイムノグロブリン(IgM)の濃度は、Behring Nephelometer-Analyzer BM(デイド ベーリング(株)社製)を用いて測定した。

<実施例1>

(製膜及び残溶剤の除去)

ポリスルホン(米国Amoco Engineering Polymers社製 P-1700)20.0重量%、ポリビニルピロリドン(独国BASF社製 K90、重量平均分子量1,200,000)6.0重量%を、N-メチル-2-ピロリドン74.0重量%に溶解して均一な溶液とした。ここで、製膜原液中のポリスルホンに対するポリビニルピロリドンの混和比率は30.0重量%であった。この製膜原液を60℃に保ち、

N-メチルー2-ピロリドン46重量%と水54重量%の混合溶液からなる内部液とともに、紡口（2重環状ノズル 0.1mm-0.2mm-0.3mm、ノズル温度60℃、ノズル部での製膜原液の温度60℃）から吐出させ、0.96mのエアギャップを通過させて95±1℃の水からなる凝固浴へ浸漬した。

この時、紡口から凝固浴までを円筒状の筒で囲み、外気が入らないように密閉した。紡速は、80m/分に固定した。ここで、紡速に対するエアギャップの比率は、0.012m/(m/分)であった。

巻き取った糸束を切断後、束の切断面上方から80℃の熱水シャワーを2時間かけて洗浄することにより膜中の残溶剤を除去した。この膜をさらに87℃の熱風で7時間乾燥することにより含水量が1%未満の乾燥膜を得た。さらに、得られた乾燥膜に2.5Mradのγ線を照射することにより膜中のPVPの一部を不溶化した。

（膜構造及び膜性能の評価）

得られた膜を電子顕微鏡にて観察したところ、膜の外表面から内表面に向かって孔径が連続的に小さくなるスポンジ構造であることが明らかとなった。図1～図3には、本実施例で得られた膜の電子顕微鏡写真を示した。その他の膜構造及び膜性能等を表1に示す。膜の破断強度は50kgf/cm²以上と高い強度を示し、牛血漿を内圧ろ過した時の総タンパク質の透過率が50%以上であった。さらに、牛血漿の内圧濾過においても急激な目詰まりがなく長時間安定したろ過量を維持した。

<実施例2>

N-メチルー2-ピロリドン54重量%と水46重量%の混合溶液からなる内部液（水の含有量が46重量%）を用いた以外は、実施例1と同様な操作を行なった。得られた膜を電子顕微鏡にて観察したところ、膜の外表面から内表面に向かって孔径が連続的に小さくなるスポンジ構造であることが明らかとなった。その他の膜構造及び膜性能を表1に示す。膜の破断強度は50kgf/cm²以上と高い強度を示し、牛血漿を内圧ろ過した時の総タンパク質の透過率が50%以上であった。さらに、牛血漿の

内圧濾過においても急激な目詰まりがなく長時間安定したろ過量を維持した。

<実施例 3>

N-メチル-2-ピロリドン 58 重量%と水 42 重量%の混合溶液からなる内部液（水の含有量が 42 重量%）を用いた以外は、実施例 1 と同様な操作を行なった。得られた膜を電子顕微鏡にて観察したところ、膜の外表面から内表面に向かって孔径が連続的に小さくなるスポンジ構造であることが明らかとなった。その他の膜構造及び膜性能を表 1 に示す。膜の破断強度は 50 kg f / cm^2 以上と高い強度を示し、牛血漿を内圧ろ過した時の総タンパク質の透過率が 50 % 以上であった。さらに、牛血漿の内圧濾過においても急激な目詰まりがなく長時間安定したろ過量を維持した。

<実施例 4>

製膜原液中のポリビニルピロリドンを 10.0 重量%、N-メチル-2-ピロリドンを 70 重量%とした以外は、実施例 1 と同様な操作を行なった。この時の製膜原液中のポリスルホンに対するポリビニルピロリドンの混和比率は 50.0 重量%であった。得られた膜を電子顕微鏡にて観察したところ、膜の外表面から内表面に向かって孔径が連続的に小さくなるスポンジ構造であることが明らかとなった。その他の膜構造及び膜性能を表 1 に示す。膜の破断強度は 50 kg f / cm^2 以上と高い強度を示し、牛血漿を内圧ろ過した時の総タンパク質の透過率が 50 % 以上であった。さらに、牛血漿の内圧濾過においても急激な目詰まりがなく長時間安定したろ過量を維持した。

<実施例 5>

製膜原液中のポリビニルピロリドンを 8.0 重量%、N-メチル-2-ピロリドンを 70 重量%とした以外は、実施例 1 と同様な操作を行なった。この時の製膜原液中のポリスルホンに対するポリビニルピロリドンの混和比率は 40.0 重量%であった。得られた膜を電子顕微鏡にて観察したところ、膜の外表面から内表面に向かって孔径が連続的に小さくなるスポンジ構造であることが明らかとなった。その他の膜構造及び膜性能を表 1 に示す。膜の破断強度は 50 kg f / cm^2 以上と高い強度を示し、牛血漿を内圧ろ過した時の総タンパク質の透過率が 50 % 以上であった。さらに、牛血漿の内圧濾過においても急激な目詰まりがなく長時間安定したろ過量を維持した。

ンジ構造であることが明らかとなった。その他の膜構造及び膜性能を表 1 に示す。膜の破断強度は 50 kg f / cm^2 以上と高い強度を示し、牛血漿を内圧ろ過した時の総タンパク質の透過率が 50% 以上であった。さらに、牛血漿の内圧濾過においても急激な目詰まりがなく長時間安定したろ過量を維持した。

<比較例 1>

N-メチルー 2-ピロリドン 43 重量%と水 57 重量%の混合溶液からなる内部液（水の含有量が 57 重量%）を用いた以外は、実施例 1 と同様な操作を行なった。得られた膜を電子顕微鏡にて観察したところ、膜の外表面から内表面に向かって孔径が連続的に小さくなるスポンジ構造であることが明らかとなった。その他の膜構造及び膜性能を表 2 に示す。牛血漿を内圧ろ過した時の総タンパク質の透過率が 50% 未満であった。

<比較例 2>

N-メチルー 2-ピロリドン 62 重量%と水 38 重量%の混合溶液からなる内部液（水の含有量が 38 重量%）を用いた以外は、実施例 1 と同様な操作を行なったが、膜切れが多発し紡糸できなかった。

<比較例 3>

製膜原液中のポリビニルピロリドン を 5.0 重量%、N-メチルー 2-ピロリドン 75.0 重量%とした以外は、実施例 1 と同様な操作を行った。この時の製膜原液中のポリスルホンに対するポリビニルピロリドンの混和比率は 25.0 重量%であった。得られた膜を電子顕微鏡にて観察したところ、膜の外表面から内表面に向かって孔径が連続的に小さくなるスポンジ構造であることが明らかとなった。その他の膜構造及び膜性能を表 2 に示す。牛血漿を内圧ろ過した時の総タンパク質の透過率が 50% 未満であった。

<比較例 4>

実施例 1 で使用したポリスルホン 20 重量%、ポリビニルピロリドン を 13 重量%、および N-メチルー 2-ピロリドン を 67 重量%を溶解しようとしたが、均一な溶液にすることができなかった。

<比較例 5>

製膜原液の温度を 45℃、ノズル温度を 45℃（ノズル部での製膜原液の温度 45℃）にした以外は、実施例 2 と同様な操作を行なったが、膜切れが多発し紡糸できなかった。

<比較例 6>

溶剤を N-メチル-2-ピロリドンから N, N-ジメチルアセトアミドにした以外は、実施例 1 と同様な操作を行なった。得られた膜を電子顕微鏡にて観察したところ、膜の外表面から内表面に向かって孔径が連続的に小さくなるスポンジ構造であることが明らかとなった。その他の膜構造及び膜性能を表 2 に示す。牛血漿を内圧ろ過した時の総タンパク質の透過率が 50%未満であった。

<比較例 7>

内部液として N, N-ジメチルアセトアミド 95 重量%と水 5 重量%との混合溶液を用いた以外は、比較例 6 と同様な操作を行なった。得られた膜を電子顕微鏡にて観察したところ、膜の内表面から外表面に向かって孔径が連続的に小さくなるスポンジ構造であることが明らかとなった。その他の膜構造及び膜性能を表 2 に示す。牛血漿を内圧濾過してから 35 分後に急激な圧上昇（目詰まり）を起こしたため、評価を中断した。

<比較例 8>

特開昭 58-155865 の実施例 1 に開示された方法により得られた内径 200 μm 、膜厚 46 μm の中空糸状膜を用いた以外は、実施例 1 と同様な牛血漿評価を行なった。牛血漿を内圧濾過してから 120 分後に圧上昇（目詰まり）を起こしたため、評価を中断した。

【表 1】

	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	実施例 5
膜内径(μm)	210	216	208	212	194
膜外径(μm)	300	308	304	306	278
膜厚 (μm)	45	46	48	47	42
内径に対する 膜厚の比率	0.214	0.213	0.231	0.222	0.216
透水量($\text{mL}/(\text{m}^2 \cdot \text{hr} \cdot \text{mmHg})$)	1310	1600	3600	1050	1440
膜外表面の平均 孔径 (μm)	1.2	1.2	2.0	1.1	1.1
膜外表面の開孔率 (%)	15.1	15.5	15.3	17.1	16.2
破断強度 (kgf/cm^2)	75	74	71	77	76
膜内表面の PVP 濃度 (重量%)	36	36	33	35	34
総タンパク質透過率 (%)	64	90	99	57	66
イムノグロブリン(IgM) 透過率 (%)	23	56	87	18	25
水に不溶である PVPの有無	有り	有り	有り	有り	有り

【表 2】

	比較例 1	比較例 3	比較例 6	比較例 7
膜内径(μm)	190	216	216	201
膜外径(μm)	272	304	304	291
膜厚(μm)	41	44	44	45
内径に対する 膜厚の比率	0.216	0.204	0.204	0.224
透水量($\text{mL}/(\text{m}^2 \cdot \text{hr} \cdot \text{mmHg})$)	760	410	410	2850
膜外表面の平均 孔径(μm)	1.1	1.0	1.0	0.03
膜外表面の 開孔率(%)	14.9	16.0	16.0	13.2
破断強度 (kgf/cm^2)	75	58	58	42
膜内表面の PVP 濃度(重量%)	31	34	34	5
総タンパク質透過率 (%)	47	21	21	—
イムノグロブリン(IgM) (%)	1	0	0	—
水に不溶である PVPの有無	有り	有り	有り	有り

<実施例 6>

実施例 1 の膜 11, 400 本を束ねて、両端部をポリウレタン樹脂により円筒形のハウジングに固定して、有効膜面積 2 m^2 のモジュールを作製した。このモジュールを血漿成分分離器に用いた。さらに、血漿分離器としてプラズマフロー（旭メディカル（株）社製 膜面積 0.8 m^2 ）を用いて図 4 に示すシステムのような装置を用いて人の血液処理を 3 時間行なった。

処理条件は以下のとおりである。

血漿分離器への血液の供給量： $70\text{ mL}/\text{分}$ 、血漿分離器から血漿成分分離器への血漿成分の供給量： $20\text{ mL}/\text{分}$ 、排液量： $5\text{ mL}/\text{分}$ 、補給

液供給量：5 mL／分、血漿を加温する手段（18）の温度：37℃、血漿を加温又は冷却する手段（19）の温度：25℃、また、補給液としては、アルブミン製剤を用いた。

対象血液としては、加齢性黄斑変性症患者の血液を用い、システムと人体とを直接接続した。

以上の治療を10日間毎に4回行なった結果、2回目で経時的に変化する視力低下が止まり、4回目で視力の改善が認められた。また、治療前の血液中のフィブリノーゲン及びイムノグロブリンの値は、それぞれ320 mg／dL（デシリットル）、120 mg／dLであったが、治療後にはそれぞれ140 mg／dL、40 mg／dLにまで低下していることが明らかとなった。

<実施例7>

実施例6と同様の方法により、高脂血症患者の血液処理を200分行なった。

処理条件は以下のとおりである。

血漿分離器への血液の供給量：100 mL／分、血漿分離器から血漿成分分離器への血漿成分の供給量：40 mL／分、排液量：5 mL／分、補給液供給量：5 mL／分、血漿を加温する手段（18）の温度：37℃、血漿を加熱又は冷却する手段（19）の温度：20℃、また、補給液としては、アルブミン製剤を用いた。治療を1週間毎に2回行なった。その結果、治療前の血液中の総コレステロール値が560 mg／dL（デシリットル）であったが、治療後には190 mg／dLにまで低下していることが明らかとなった。

[産業上の利用の可能性]

本発明により、内圧濾過による血漿浄化のための、目詰まりが少なく、且つ、高強度である優れた血漿浄化膜、及び優れた血液浄化システムが得られた。よって、本発明は、医薬用途、医療用途、及び一般工業用途に用いることができる。

請 求 の 範 囲

1. 疎水性ポリマーと親水性ポリマーからなる中空糸膜において、膜の外表面から内表面に向かって孔径が連続的に小さくなるスポンジ構造からなり、膜の破断強度が 50 kgf/cm^2 以上で、且つ牛血漿を内圧濾過した時の総タンパク質の透過率が50%以上、イムノグロブリン(IgM)の透過率が90%以下であることを特徴とする中空糸状血漿浄化膜。
2. 膜の外表面に平均孔径が $1\text{ }\mu\text{m}$ 以上の円形状あるいは楕円形状の孔を有することを特徴とする請求項1に記載の中空糸状血漿浄化膜。
3. 膜の外表面の開孔率が10%以上であることを特徴とする請求項1又は2に記載の中空糸状血漿浄化膜。
4. 膜の内径に対する膜厚の比率が0.15～0.4であることを特徴とする請求項1～3のいずれかに記載の中空糸状血漿浄化膜。
5. 膜の外径が $400\text{ }\mu\text{m}$ 以下であることを特徴とする請求項1～4のいずれかに記載の中空糸状血漿浄化膜。
6. 芳香族ポリスルホンとポリビニルピロリドンからなり、膜内表面におけるポリビニルピロリドンの濃度が20～45重量%であることを特徴とする請求項1～5のいずれかに記載の中空糸状血漿浄化膜。
7. ポリビニルピロリドンの重量平均分子量が900,000以上である請求項6に記載の中空糸状血漿浄化膜。
8. 水に不溶であるポリビニルピロリドンを含むことを特徴とする請求項1～7のいずれかに記載の中空糸状血漿浄化膜。
9. 加齢性黄斑変性症患者の治療用に用いる請求項1～8のいずれかに記載の中空糸状血漿浄化膜。
10. 高脂血症患者の治療用に用いる請求項1～8のいずれかに記載の中空糸状血漿浄化膜。
11. 製膜原液と内部液を2重環状ノズルから吐出させた後、エアギャップを通過させて凝固浴で凝固させる中空糸状膜の製造方法によって、膜の外表面から内表面に向かって孔径が連続的に小さくなるスポンジ構造か

らなり、膜の破断強度が 50 kgf/cm^2 以上で、且つ牛血漿を内圧濾過した時の総タンパク質の透過率が 50% 以上、イムノグロブリン (IgM) の透過率が 90% 以下であることを特徴とする、疎水性ポリマーと親水性ポリマーからなる中空糸状血漿浄化膜を製造する方法であって、

- a) 製膜原液が、疎水性ポリマー、該ポリマーの溶剤、及び親水性ポリマーからなり、疎水性ポリマーに対する親水性ポリマーの比率が $27 \sim 60$ 重量%、
- b) 内部液が水と少なくとも 1 種類以上の溶剤からなり、水の含有量が $40 \sim 55$ 重量%、
- c) ノズル部での製膜原液の温度が 50°C 以上、
- d) 凝固浴温度が $90 \sim 100^\circ\text{C}$ 、且つ
- e) 紡速に対するエアギャップの比率が $0.01 \sim 0.1 \text{ m/(m/分)}$ であることを特徴とする中空糸状血漿浄化膜の製造方法。

12. さらに放射線照射することを特徴とする請求項 11 に記載の中空糸状血漿浄化膜の製造方法。

13. 疎水性ポリマーがポリスルホン系ポリマーであることを特徴とする請求項 11 又は 12 に記載の中空糸状血漿浄化膜の製造方法。

14. 疎水性ポリマーの溶剤が N-メチル-2-ピロリドンであることを特徴とする請求項 11 ～ 13 のいずれかに記載の中空糸状血漿浄化膜の製造方法。

15. 紡速が 60 m/分 以上であることを特徴とする請求項 11 ～ 14 のいずれかに記載の中空糸状血漿浄化膜の製造方法。

16. 血液を血球成分と血漿成分とに分離する分離膜を収容した血漿分離器と、該分離された血漿成分から病因物質と病因物質が除去又は低減された血漿成分とに分離する分離膜を収容した血漿成分分離器と、該病因物質が除去又は低減された血漿成分と補給液とを混合する第 1 の混合手段と、該第 1 の混合手段を経た血漿成分と前記血漿分離器で分離された血球成分とをさらに混合する第 2 の混合手段とからなる血漿浄化システムにおいて、血漿成分分離器に収容されている膜が請求項 1 ～ 10 のいずれかに

記載の膜であることを特徴とする血漿浄化システム。

１７．血球成分と血漿成分とを混合する第２の混合手段の上流に血漿を加熱する手段を有することを特徴とする請求項１６に記載の血漿浄化システム。

１８．血漿分離器の下流で血漿成分分離器の上流に血漿を加熱又は冷却する手段を有することを特徴とする請求項１６又は１７に記載の血漿浄化システム。

１９．血漿成分分離器から排出される病因物質を含む排液の量と補給液量とが同量であることを特徴とする請求項１６～１８のいずれかに記載の血漿浄化システム。

２０．血漿分離器から血漿成分分離器に供給される血漿供給量と第２の混合手段に返却される血漿返却量が同量になるように制御することを特徴とする請求項１６～１９のいずれかに記載の血漿浄化システム。

２１．さらに第２の混合手段の下流で血液導出口の上流に血液中の泡を検出する手段を有することを特徴とする請求項１６～２０のいずれかに記載の血漿浄化システム。

２２．請求項１６～２１のいずれかに記載の血漿浄化システムを用いる血漿浄化方法。

２３．請求項１６～２１のいずれかに記載の血漿浄化システムを用いて生体の血液を処理することを特徴とする疾患の治療方法。

２４．請求項１６～２１のいずれかに記載の血漿浄化システムを用いて加齢性黄斑変性症患者を治療する方法。

２５．請求項１６～２１のいずれかに記載の血漿浄化システムを用いて高脂血症患者を治療する方法。

図 1

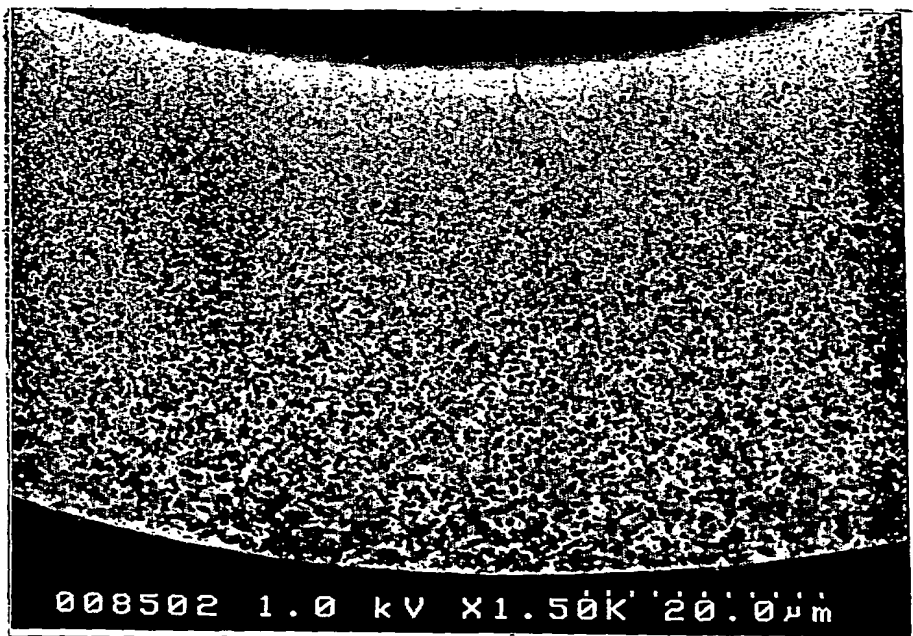


図 2

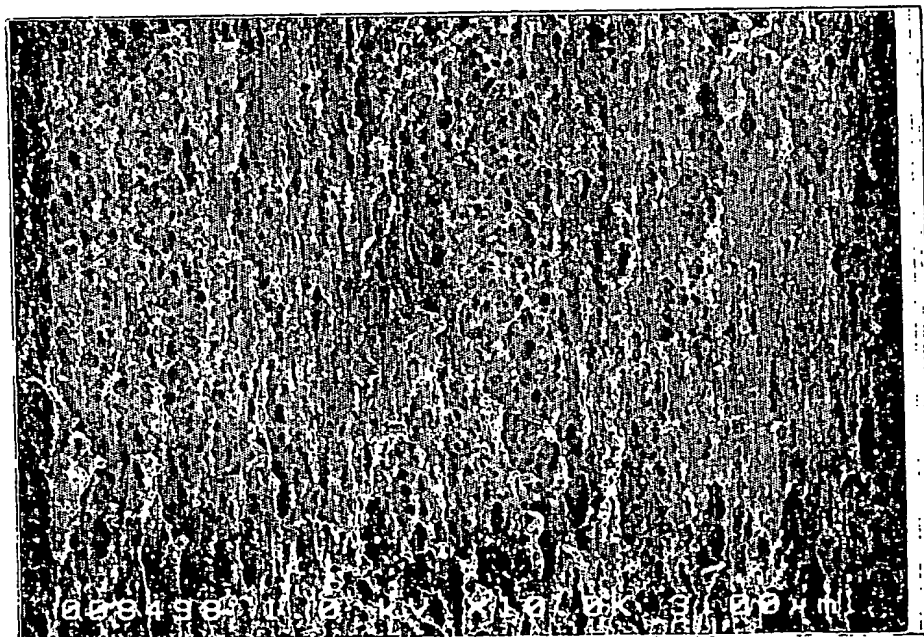
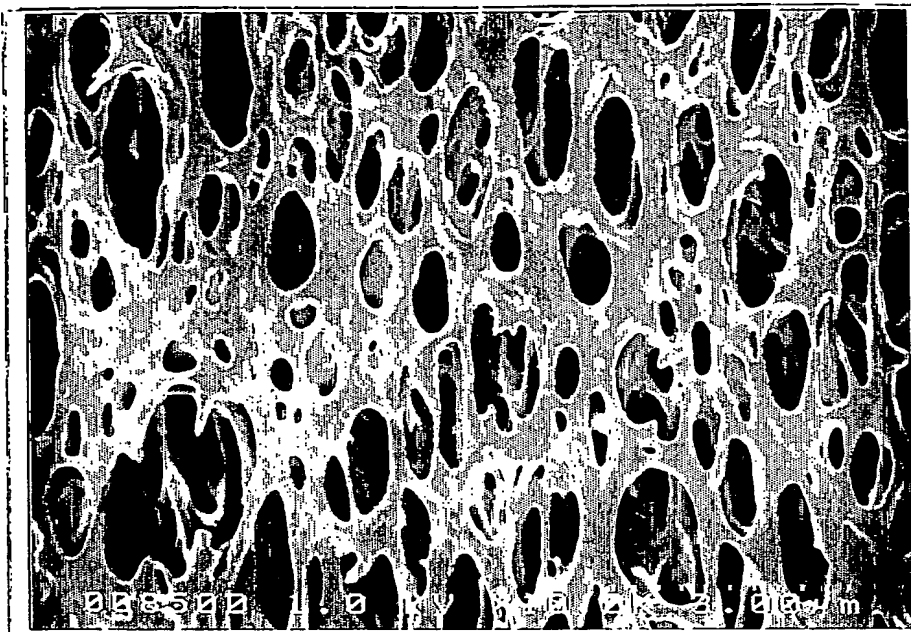
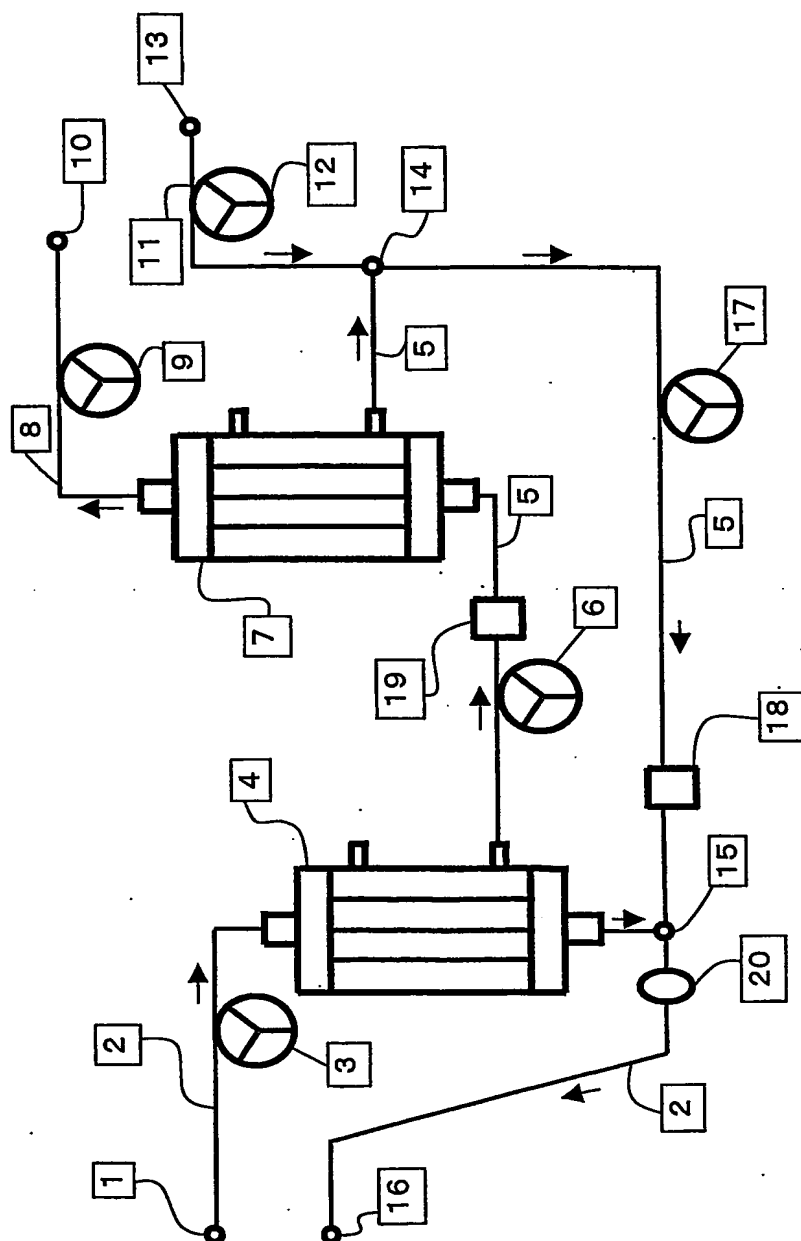


図 3



BEST AVAILABLE COPY

図 4



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP03/11715

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ A61M1/18, B01D69/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁷ A61M1/02-1/36, B01D61/00-71/82

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1926-1996 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2003
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2003 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2003

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 3281364 B1 (Asahi Medical Co., Ltd.), 13 May, 2002 (13.05.02), Full text & WO 03/009926 A1	1-15 16-21
Y	WO 86/02575 A1 (Teijin Ltd.), 09 May, 1986 (09.05.86), Full text & EP 201604 A1 & US 4780205 A & JP 5-39653 B2	1-21
Y	WO 96/14890 A1 (Mitsubishi Rayon Co., Ltd.), 23 May, 1996 (23.05.96), Full text; Fig. 6 & AU 3815795 A	16-21

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>
--	---

Date of the actual completion of the international search
15 December, 2003 (15.12.03)

Date of mailing of the international search report
13 January, 2004 (13.01.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/11715

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 4-3985 B2 (Mitsubishi Rayon Co., Ltd.), 24 January, 1992 (24.01.92), Full text; Fig. 1 (Family: none)	16-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/11715

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 22 to 25

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 22 to 25 pertain to methods for treatment of the human body by surgery or therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out; specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ A61M1/18, B01D69/02

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ A61M1/02-1/36, B01D61/00-71/82

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1926-1996年
 日本国公開実用新案公報 1971-2003年
 日本国登録実用新案公報 1994-2003年
 日本国実用新案登録公報 1996-2003年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	JP 3281364 B1 (旭メディカル株式会社) 2002. 05. 13、全文 & WO 03/009926 A1	1-15 16-21
Y	WO 86/02575 A1 (帝人株式会社) 1986. 05. 0 9、全文 & EP 201604 A1 & US 4780205 A & JP 5-39653 B2	1-21

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

15. 12. 03

国際調査報告の発送日

13.01.04

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
 郵便番号100-8915
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

稲村 正義

3E

9141

電話番号 03-3581-1101 内線 3344

C (続き). 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 96/14890 A1 (三菱レイヨン株式会社) 1996. 05. 23、全文、第6図 & AU 3815795 A	16-21
Y	JP 4-3985 B2 (三菱レイヨン株式会社) 1992. 0 1. 24、全文、第1図 (ファミリーなし)	16-21

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 22-25 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲 22-25 は、手術又は治療による人体の処置方法に該当し、PCT 17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。